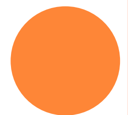
PHARMACOCINETIQUE

Pharmacologie 3ème année de médecine

DEFINITION

- Etude du devenir d’un médicament dans un organisme (depuis son administration, jusqu'à son élimination).

- Elle étudie la vitesse des processus biologiques qui vont déterminer le devenir des médicaments dans l’organisme. Cette vitesse peut être étudiée, en mesurant la variation dans le temps de la concentration des médicaments dans les divers fluides de l’organisme.

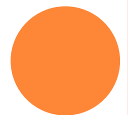


BIODISPONIBILITÉ

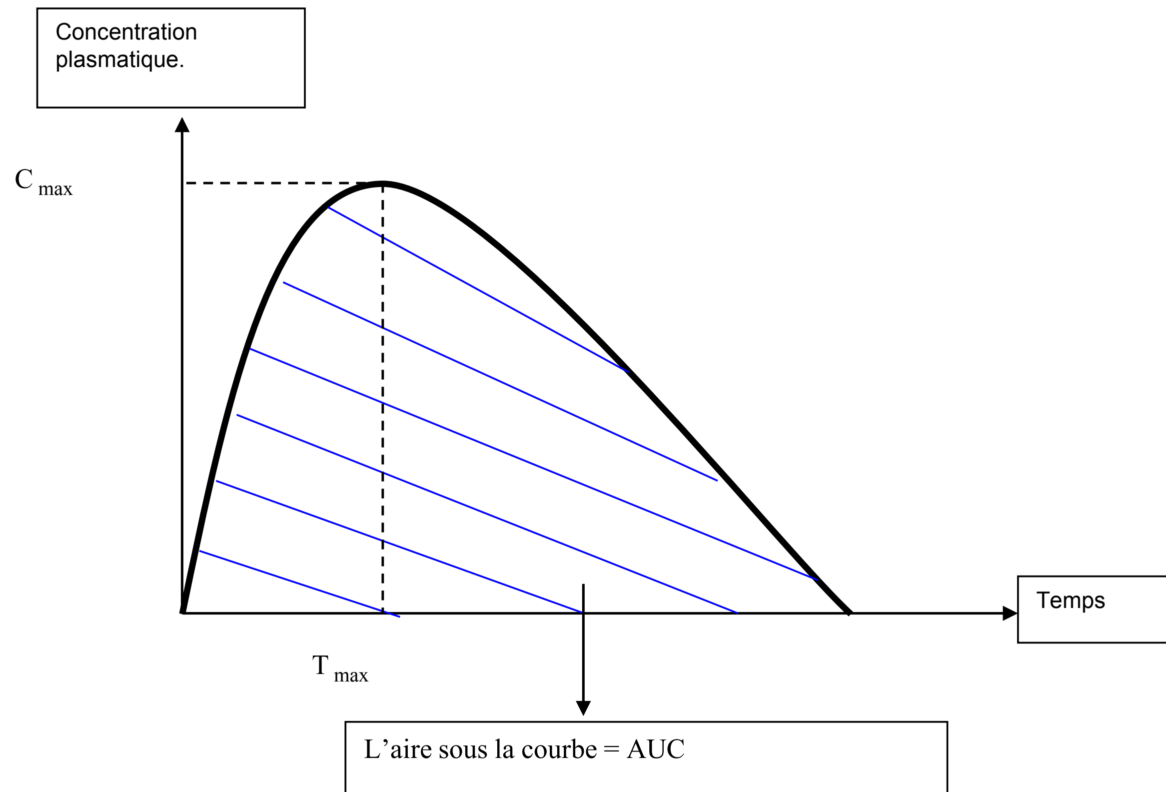
Définition:

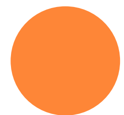
- C'est la quantité de principe actif qui parvient dans la circulation systémique (varie de 0 à 100%).

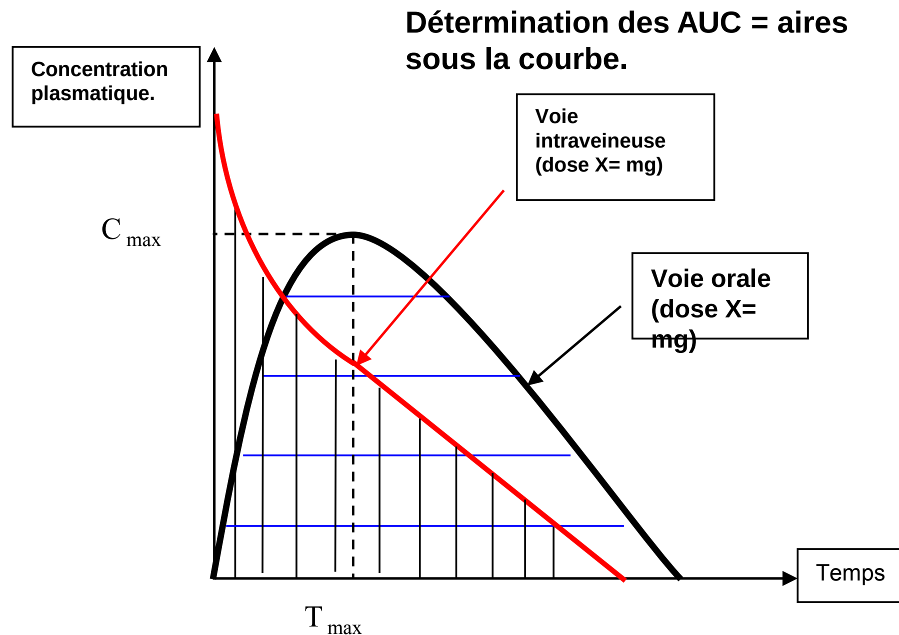
- La courbe des concentrations plasmatiques a une forme en cloche, dissymétrique.



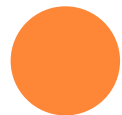
Concentration plasmatique f(Temps), C max Tmax, L'aire sous la courbe = AUC







Biodisponibilité absolue : F = AUC par voie orale / AUC par voie iv du même médicament x D iv / D vo.



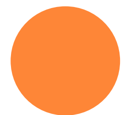
Pharmacocinétique analytique : concepts et modèles

- L'analyse de données de pharmacocinétique ou la prédiction de propriétés pharmacocinétiques peut se faire à l'aide de méthodes compartimentales.

- Les méthodes compartimentales: L'approche compartimentale consiste à décrire le corps comme un ensemble de boites (les compartiments), dans lesquelles la concentration est homogène.

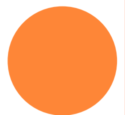
- Le nombre de compartiments est variable (monocompartimental, bicompartimental, et complexe).

- L'analyse compartimentale permet d'établir des modèles mathématiques à partir des courbes de concentrations du médicament dans le sang (les urines et tissus éventuellement) en fonction du temps.



Il existe deux types de modèle compartimentale :

- Cinétique d’ordre 1 dite linéaire.
- Cinétique d’ordre zéro dite non linéaire (saturable).



Cinétique d'ordre 1 dite linéaire :

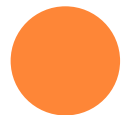
Dans ce modèle l'organisme est assimilé à un seul compartiment, dans lequel la substance va se distribuer de façon uniforme et rapide.

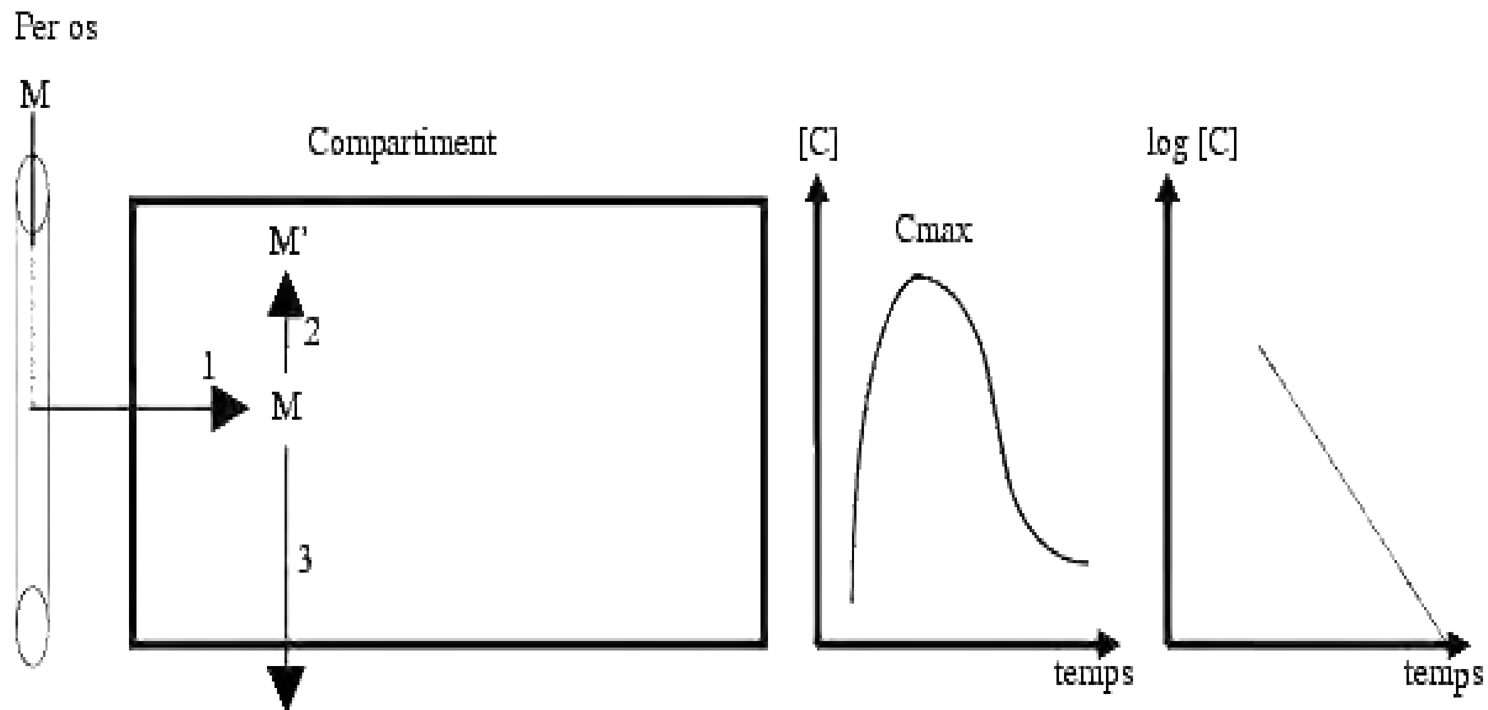
- La cinétique d'ordre 1 ou de premier ordre est caractérisée par une vitesse d'élimination proportionnelle à la concentration plasmatique. C'est la plus fréquente.

$$C = Coe - Ke.t$$

Co : la quantité au temps t= 0, c'est la dose administrée au malade ;

Ke :constante d'élimination ou constante de proportionnalité variant entre 0 et 1.





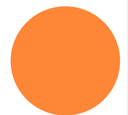
Per os
M
Compartiment
M'
2
1
M
3
[C]
Cmax
temps
log [C]
temps

Exemple

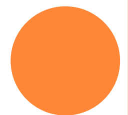
- Procédé d'élimination: la filtration glomérulaire rénale de l'inuline dont la **Ke =0.2**. Puisque la fraction filtrée est égale à 0,2 (20 % du plasma qui arrive au rein va être filtré, quitte à ce que la majeure partie du filtrat soit réabsorbée par la suite), sur 100 molécules d'inuline qui se présenteront au glomérule, 20 seront filtrées

- La quantité filtrée représente donc 20 % (proportion constante) de la concentration C présente au glomérule. L'équation exponentielle est :

$$C = Coe^{-0.2.t}$$



Dans les processus de premier ordre, une **proportion constante** et non une quantité constante (cas des processus d'ordre zéro) est éliminée.

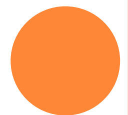


Demi-vie d'un médicament (t 1/2)

Définition : le temps de demi-vie d'une substance est le temps nécessaire pour que la concentration plasmatique diminue de moitié.

Équilibre plasmatique après 4 demi vie

Élimination d'un médicament suivant une cinétique de premier ordre sera complète après 4 demi-vies.



Exemple: si la demi- vie de la pénicilline est de 1 heure, il n'en restera pratiquement plus après : 1 x 4 = 4 heures après l'administration.

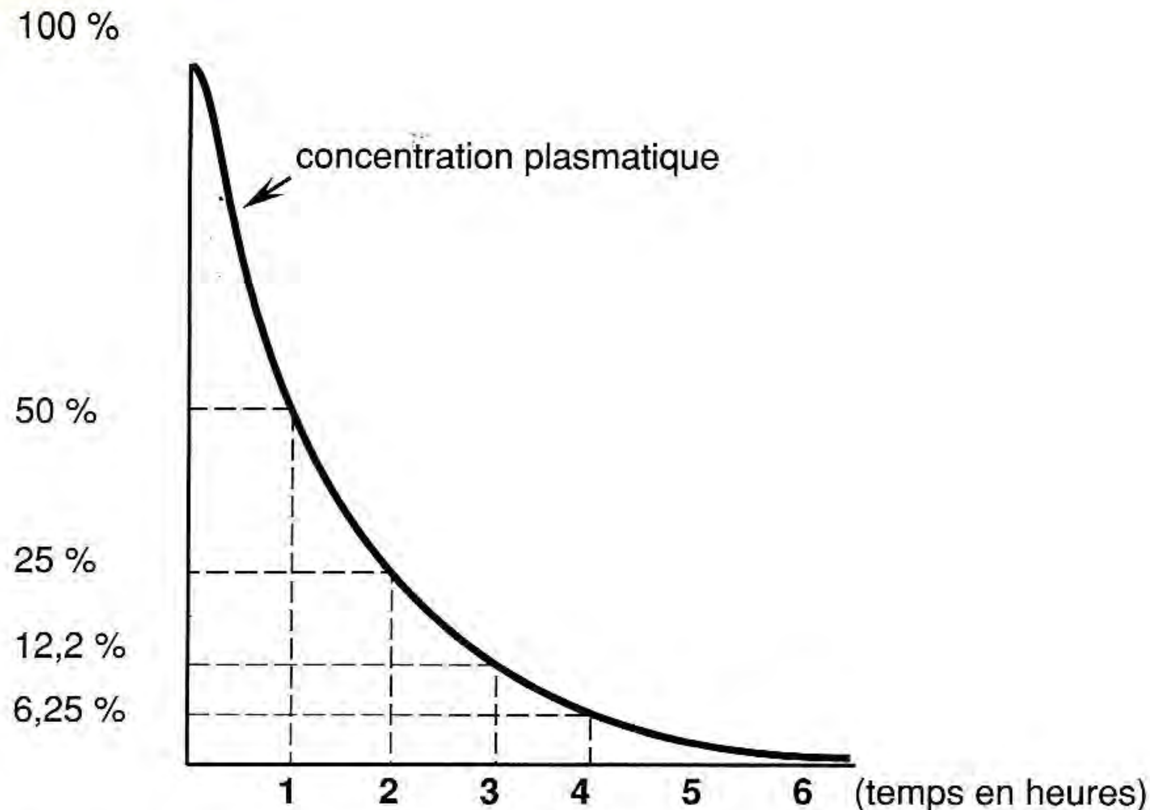
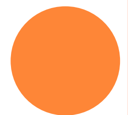


Fig. 1 : Courbe d'élimination d'une substance ayant t/2 = 1 heure.

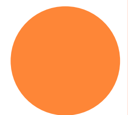
Caractéristiques de la demi-vie

- Ne se conçoit qu'avec une cinétique linéaire (clairance constante).
- Elle est constante quelle que soit la dose et indépendante de la voix d'administration.
- Varie de quelques minutes à plusieurs semaines.
- Conditionne le temps d'obtention du plateau d'équilibre et de décroissance des concentrations plasmatiques après arrêt = 4 demi-vie.

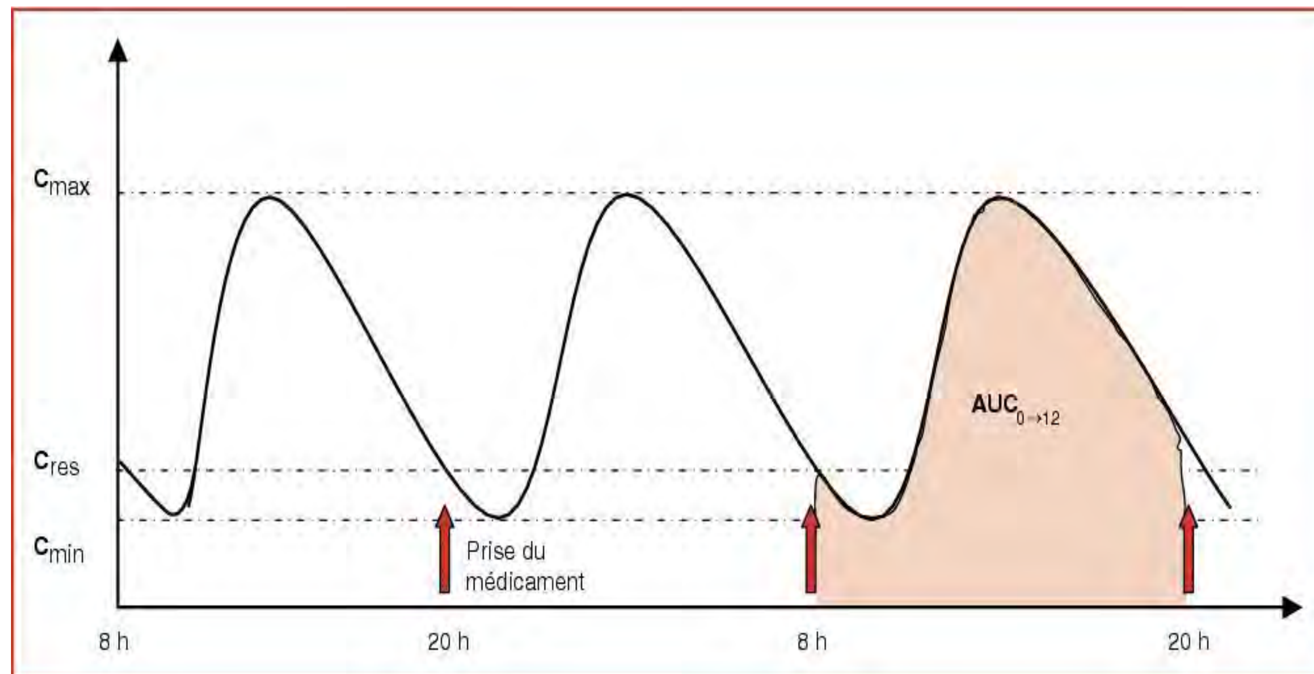


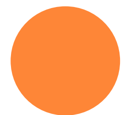
Cas de doses répétées

En pratique quotidienne courante, il est rare de n'administrer qu'une seule dose d'un médicament, le plus souvent cette administration sera répétitive. Cette administration répétitive va évidemment avoir des conséquences sur la concentration plasmatique du médicament

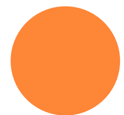


Doses répétées

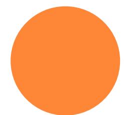


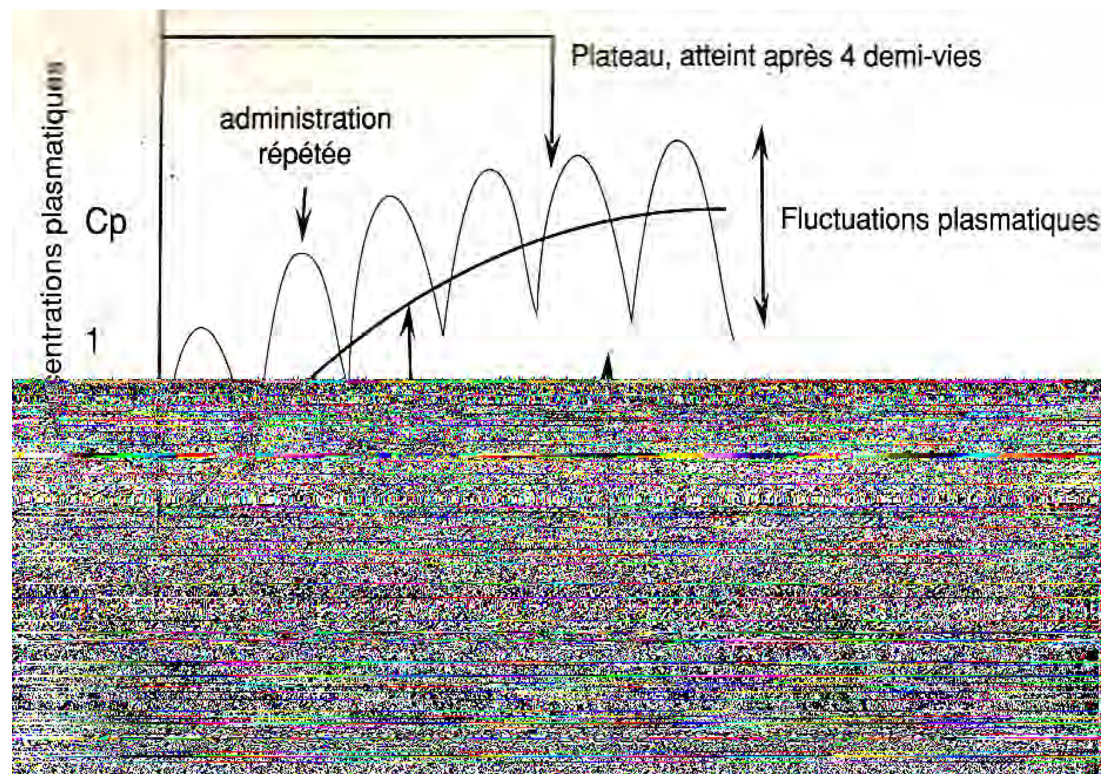


Plateau d'équilibre de la concentration plasmatique



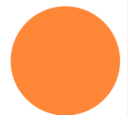
- **Le moment d'apparition du plateau** : le temps écoulé entre la première administration et l'apparition de concentration plasmatique stable ou plateau d'équilibre est égal à **quatre demi-vies**.
- **La concentration plasmatique** atteinte au plateau d'équilibre, qui sera proportionnelle à la dose administrée par unité de temps.
- **Les fluctuations de cette concentration plasmatique d'équilibre** : les fluctuations sont :
  - Proportionnelles à l'intervalle de temps entre chaque dose : plus la demi-vie d'un médicament est grande plus la couverture thérapeutique est longue
  - Inversement proportionnelles à la demi-vie du médicament.



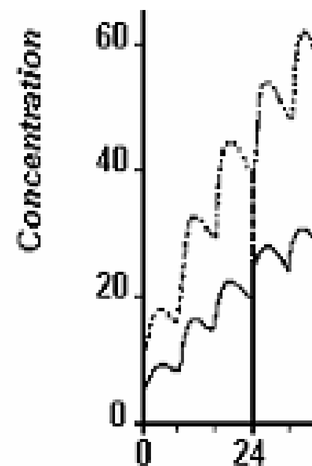

Plateau, atteint après 4 demi-vies
administration répétée
Cp
1
Fluctuations plasmatiques

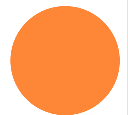
Exemple

- Si on administre de la pénicilline (t/2 = 1 heure) à un intervalle inférieur à 4 heures, quelle que soit la dose unitaire : la valeur moyenne de cette concentration sera d'autant plus élevée que les doses unitaires seront plus grandes (concentration plasmatique plus élevée avec 1 million d'unités qu'avec 250 000UI)
- Pour atteindre une concentration plasmatique efficace plus rapidement, on peut donner une dose de charge (ou d'attaque) initiale plus forte, suivie de dose d'entretien plus petite.



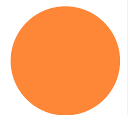
Plateau d'équilibre de la concentration plasmatique



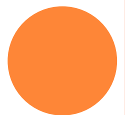


- Les fluctuations plasmatiques au plateau, seraient plus petites si l'administration se faisait toutes les heures au lieu de toutes les deux heures.

- Les fluctuations sont nulles au cours d'une perfusion intraveineuse continue, cas ou les intervalles d'administration peuvent être considérés comme infiniment rapprochés



II/ Modèles plus complexes

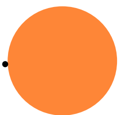


1/ Élimination à schéma dose dépendant :

- Certains médicaments: procédé d'élimination saturable. Si une nouvelle administration de médicament intervient alors que ce seuil est déjà atteint, la concentration plasmatique s'élèvera anormalement vu que la quantité nouvelle de médicament ne pourra pas être éliminée.

- Exp : la phénytoine (anti-épileptique), dont la concentration plasmatique va augmenter graduellement avec la dose jusqu'à un certain point, ou cette concentration augmentera brutalement, avec apparition d'une toxicité après une petite augmentation de la dose.

- Une cinétique dose-dépendante rendra donc malaisée l'utilisation du médicament. En clinique, il faudra toujours rejeter, entre deux médicaments à action thérapeutique comparable, celui qui présente une cinétique dose-dépendante.



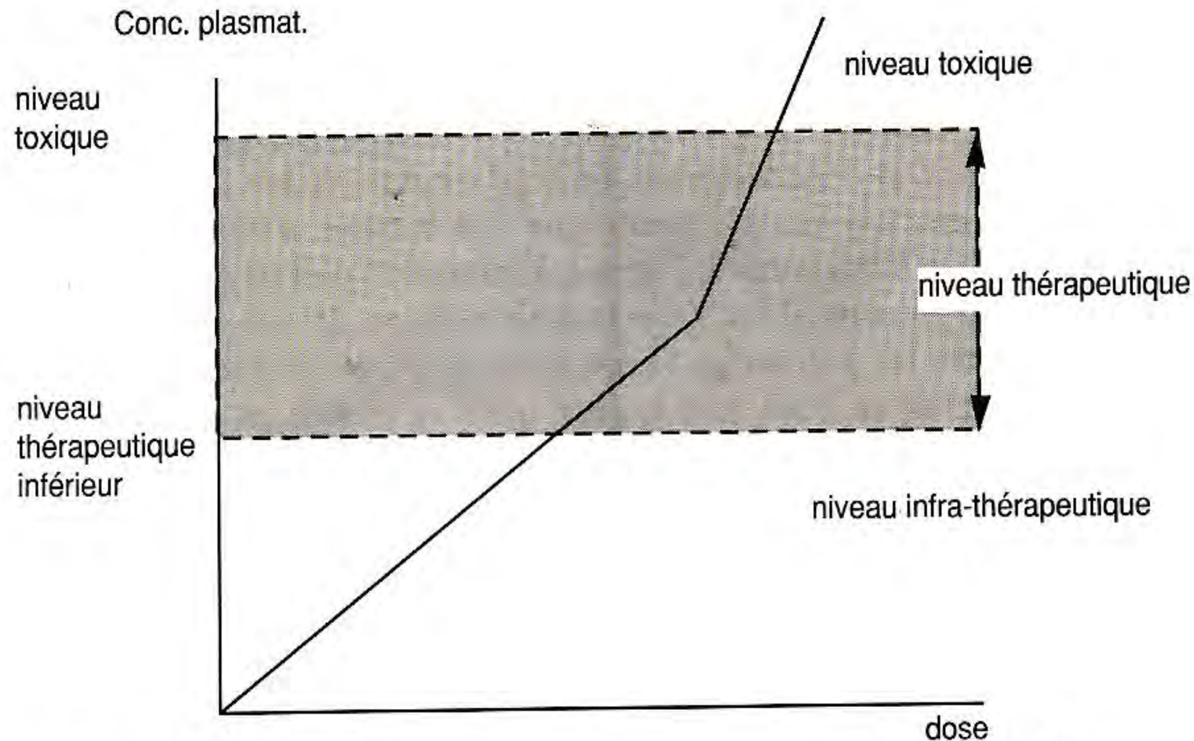
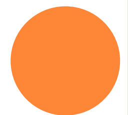


Fig 3 : Evolution de la concentration plasmatique en fonction de la posologie en cas de cinétique dose-dépendante.

2/ Cinétique d'ordre zéro

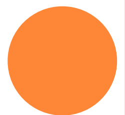
- Pour certaines substances, l'élimination ne représentera pas une proportion mais une quantité constante dans le temps. Cette quantité restera la même quelle que soit la quantité présente dans l'organisme.

- Un exemple est représenté par l'alcool, qui est éliminé chez un individu normal à la vitesse constante de 10 à 20 ml par heure, quelle que soit la quantité absorbée (le principe de l'alcootest).



3/ modèles à plusieurs compartiments

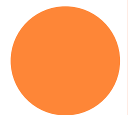
- En réalité la plupart des médicaments ont des cinétiques qui ne peuvent être expliquées que par des modèles à plusieurs compartiments, entrant en équilibre l'un avec l'autre.



Interactions pharmacocinétiques

Un médicament peut interférer avec l'absorption, la distribution ou l'élimination d'une autre substance dans plusieurs cas.

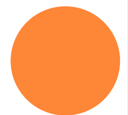
- Le pH gastrique, donc le degré d'ionisation d'une substance, peut être changé par un premier médicament. Par exemple les anti-acides vont élever le pH de l'estomac, et donc retarder l'absorption de l'aspirine, qui sera plus ionisée dans un milieu devenu moins acide.
- La motricité gastrique peut être modifiée par une première substance qui changera donc la vitesse de délivrance au duodénum, et par conséquent la vitesse de l'absorption. Exemple, l'atropine retarde la « vidange » gastrique (l'atropine est un parasympatholytique, souvent utilisée comme « spasmolytique » qui ralentira le transit digestif).



- Deux substances peuvent entrer en compétition pour la liaison aux protéines plasmatiques: exemple l'oxyphenbutazone (anti-inflammatoire) va déplacer la coumarine (anti-coagulant) de ces liaisons aux protéines plasmatiques, entraînant une augmentation brutale de la concentration de coumarine dans le plasma, avec apparition d'hémorragies diffuses qui peuvent être graves si la dose n'est pas adaptée.

- Compétition pour la sécrétion tubulaire rénale: si deux sub. empruntent le même système de sécrétion. Par exemple le probénécide (qui a été employé pour le traitement de la goutte) entre en compétition avec la sécrétion tubulaire rénale de la pénicilline, retardant l'élimination de celle-ci.

- La modification du pH urinaire par une substance peut modifier l'élimination urinaire d'une autre substance, et donc sa vitesse d'élimination. Exp: cas d'intoxication par les barbituriques,



Merci de votre attention

